

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



BU

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :

C07D 493/04 // (C07D 493/04, 313:00,
303:00)

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/38192

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

3. September 1998 (03.09.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP98/01060

(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Februar 1998 (25.02.98)

(30) Prioritätsdaten:

197 07 505.3

25. Februar 1997 (25.02.97)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsländer außer US):
GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNOLOGISCHE
FORSCHUNG MBH (GBF) (DE/DE); Mascheroder Weg
1, D-38124 Braunschweig (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÖFLE, Gerhard (DE/DE);
Mascheroder Weg 1, D-38124 Braunschweig (DE). SE-
FKOW, Michael (DE/DE); Am Neuen Palais 10, D-14469
Potsdam (DE).

(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Bauer,
Bereiteranger 15, D-81541 München (DE).

(81) Bestimmungsländer: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB,
GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW,
ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW),
caraisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europaisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent
(BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht

Mit Internationalem Recherchenbericht

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.

(54) Title: EPOTHILONES WITH A MODIFIED SIDE CHAIN

(54) Bezeichnung: SEITENKETTENMODIFIZIERTE EPOTHILONE

(57) Abstract

Disclosed are epothilones with a modified side chain.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft seitenkettenmodifizierte Epothilone.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SE	Schweden
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	US	USA	MU	Republik Madagaskar	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Gambia	ME	Die ehemalige jugoslawische Republik Montenegro	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IR	Irland	MR	Mauritien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisien	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	R	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RI	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Litauen	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Seitenkettenmodifizierte Epothilone

Epothilone A und B sind bekannt; vgl. beispielsweise DE 4 138 042 und PCT/EP 96/05 080.

Die Erfindung betrifft nun ein Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgeht und

- a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder
- b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder
- c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man bei

- Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder bei
- Methode (c) mit einer Persäure oder einem Dioxiran epoxidiert.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße² Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abfängt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man mit Butyllithium metalliert.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

Schließlich betrifft die Erfindung nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Verbindungen.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder

- (i) 3,7-geschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
- (ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stellung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und

gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.

Dieses erfindungsgemäße Verfahren kann dadurch gekennzeichnet sein, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyliodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houben-Weyl, Band E7b, Seite 646.

Ferner kann dieses erfindungsgemäße Verfahren dadurch gekennzeichnet sein, daß man die Katada-Reaktion mit einem aktivierten Carbonsäurederivat durchführt, insbesondere Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

Versuch 1: Diepoxypothilon A. (1a)

Eine Lösung von Epothilon A (5 mg, 10 μ mol) in Aceton (1 ml) wurde bei 0 °C mit Dimethyldioxiran (0.4 ml, 28 μ mol, 0.07 M in Aceton) versetzt. Die Lösung wurde über einige Stunden auf Raumtemperatur gebracht und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Da nach DC noch Edukt vorhanden war, wurde weiteres Dimethyldioxiran (0.25 ml, 17 μ mol) zugegeben und das Reaktionsgemisch erneut 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mittels PSC (0.25 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂) gereinigt. Es wurden isoliert:

1. 1.4 mg (27%) Diepoxypothilon A (3:2 Epimerengemisch an C16-C17). R_f : 0.63 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t : 6.79 (Isomer 1) und 7.39 (Isomer 2) min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M⁺); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale, Isomer 1): δ = 6.96 (s, 1H, H-19), 5.48 (dd, J = 12.2 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.37 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.10 (s, 1H, H-17), 3.67 (dd, J = 5.6 und 2.5 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, J = 6.6 und 2.5 Hz, 1H, H-6), 3.00 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.88 (dt, J = 8.6 und 3.6 Hz, 1H, H-12), 2.71 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, J = 13.7 und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 1.41 (s, 3H, H-22), 1.27 (s, 3H, H-26), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.08 (s, 3H, H-23), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-25); (Isomer 2) δ = 6.98 (s, 1H, H-19), 5.11 (dd, J = 11.7 und 2.5 Hz, 1H, H-15), 4.27 (dbr, J = 10.7 Hz, 1H, H-3), 4.14 (s, 1H, H-17), 3.06 (qd, J = 6.6 und 2.9 Hz, 1H, H-6), 2.96 (ddd, J = 9.7, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-13), 2.31 (dt, J = 14.7 und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.36 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H-24), 1.14 (s, 3H, H-26), 1.07 (s, 3H, H-23).
2. 0.8 mg (16%) Epothilon A N-Oxid. R_f : 0.44 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t : 4.25 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 510 (M⁺); ¹H-NMR: siehe Methode 1

Versuch 2: Dihydroepothilon A. (1c)

Zu einer Lösung von Epothilon A (11 mg, 22 μ mol) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (5 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H₂-Atmosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 20 h unter einer H₂-Atmosphäre gerührt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂). Es wurden isoliert:

1. 0.5 mg (5%) Dihydroepothilon A. R_f : 0.60 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t : 10.80 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 496 (M⁺), 478, 408, 308; ¹H-NMR (400

MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 7.05$ (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, OH), 6.77 (s, 1H, H-19), 5.23 (dd, $J = 12.4$ und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.42 (ddd, $J = 11.7$, 6.6 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.70 (ddd, $J = 5.3$ und 2 Hz, 1H, H-7), 3.12 (qd, $J = 6.6$ und 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.07 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-17a), 2.96 (ddd, $J = 9.7$, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.91 (ddd, $J = 9.7$, 3.6 und 2.6 Hz, 1H, H-12), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, $J = 13.7$ und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.24 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, H-17b), 2.19 (m, 1H, H-16), 2.13 (dd, $J = 13.7$ und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 1.35 (s, 3H, H-22), 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-24), 1.09 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-25), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-26).

2. 8 mg (72%) 15-Deoxy-dihydroepothilon A. R_f : 0.10 (10% MeOH: CH_2Cl_2).

Versuch 3: 16-Hydroxyepothilon A. (1b)

Zu einer Lösung von Diepoxyepothilon A (7 mg, 14 μmol), 1:1 Epimerengemisch an C-16) in Ethanol (2 ml) wurde Palladium auf Aktivkohle (10 mg, 10%) gegeben und die schwarze Suspension 24 h bei Raumtemperatur einer H_2 -Atmosphäre ausgesetzt. Da die Umsetzung nach DC noch nicht vollständig war, wurde eine weitere Portion Pd/C zugesetzt und das Reaktionsgemisch weitere 80 h unter einer H_2 -Atmosphäre gerührt. Die Trennung der Produkte erfolgte mittels PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH: CH_2Cl_2). Es wurden isoliert:

1. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 1). R_f : 0.38 (10% MeOH: CH_2Cl_2); R_t : 6.65 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH: H_2O 65:35, 1 ml/min); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 6.85$ (s, 1H, H-19), 5.02 (dd, $J = 11.7$ und 2.0 Hz, 1H, H-15), 4.38 (dbr, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-3), 3.67 (dd, $J = 4$ und 3 Hz, 1H, H-7), 3.14 (qd, $J = 6.8$ und 3.0 Hz, 1H, H-6), 2.95 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-17a), 2.89 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, H-17b), 2.89 (ddd, $J = 10.2$, 3.6 und 2.0 Hz, 1H, H-13), 2.81 (ddd, $J = 9.7$, 3.6 und 2.5 Hz, 1H, H-12), 2.70 (s, 3H, H-21), 2.53 (dd, $J = 15.8$ und 11.7 Hz, 1H, H-2a), 2.14 (dd, $J = 15.8$ und 2.0 Hz, 1H, H-2b), 2.08 (dt, $J = 14.3$ und 2.0 Hz, 1H, H-14a), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.25 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-25).

2. 3 mg (43%) 16-Hydroxyepothilon A (Isomer 2). R_f : 0.31 (10% MeOH: CH_2Cl_2); R_t : 6.10 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH: H_2O 65:35, 1 ml/min); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): $\delta = 6.85$ (s, 1H, H-19), 5.21 (dd, $J = 11.3$ und 1.9 Hz, 1H, H-15), 4.42 (dbr, $J = 10.5$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (sbr, 1H, H-7), 3.21 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-17a), 3.13 (qd, $J = 6.8$ und 3.0 Hz, 1H, H-6), 3.09 (dt, $J = 9.8$ und 3.4 Hz, 1H, H-13), 2.87 (dt, $J = 9.4$ und 3.0 Hz, 1H, H-12), 2.73 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, H-17b), 2.68 (s, 3H, H-21), 2.63 (dd, $J = 16.6$ und 11.7 Hz, 1H, H-2a),

2.27 (dt, $J = 14.7$ und 2.3 Hz, 1H, H-14a), 2.24 (dd, $J = 16.6$ und 2.6 Hz, 1H, H-2b), 1.39 (s, 3H, H-22), 1.22 (s, 3H, H-26), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H-24), 1.05 (s, 3H, H-23), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H-25).

Epothilon A-N-oxid (2a): Zu 100 mg Epothilon A in 1 ml Dichlormethan werden 100 mg 70%ige *m*-Chlorperbenzoesäure in 0.5 ml Dichlormethan gegeben. Nach 6-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird mit Dichlormethan verdünnt und nacheinander mit Natriumsulfitlösung zur Zerstörung von überschüssiger Persäure und Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird i. Vak abgedampft, der Rückstand durch präparative HPLC an einer Nucleosil RP-18 Säule (250 x 20 mm, Laufmittel Methanol/Wasser 60 : 40) aufgetrennt. Ausbeute 60 mg farbloses Öl.

R_f - 0.60 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol) : 1);

ESI-MS (neg. Ionen) m/z 510;

UV (Methanol); λ_{\max} 240nm;

^{13}C -NMR (CDCl_3): C-1 70.5, C-2 39.9, C-3 70.8, C-4 55.1, C-5 221.4, C-6 40.9, C-7 72.9, C-8 37.6, C-9 31.8, C-10 22.8, C-11 28.0, C-12 58.0, C-13 55.8, C-14 32.2, C-15 75.5, C-16 144.5, C-17 111.4, C-18 143.4, C-19 110.3, C-20 145.6, C-21 13.5, C-22 15.4, C-23 23.3, C-24 12.0, C-25 16.5, C-27 18.2 ppm;

21-Acetoxyepothilon A (= 21-Acetylepothilon E) (3a): Zu 50 mg Epothilon A-N-oxid (2a) in 0.5 ml Dichlormethan werden 0.05 ml 2,6-Di-*tert*-butylpyridin und 0.1 ml Acetanhydrid gegeben. Nach 15 Minuten Erwärmen auf 75°C werden im Vakuum Lösungsmittel und Reagenzien abgedampft, der Rückstand durch präparative HPLC an Nucleosil RP-18 (250 x 20 mm, Laufmittel Methanol / Wasser 60 : 40) aufgetrennt. Ausbeute 30 mg farbloses Öl.

R_f - 0.50 (Kieselgel DC Alufolie, Laufmittel Dichlormethan/Methanol 95:5);

ESI-MS (neg. Ionen): m/z 552;

UV (Methanol) λ_{\max} 210, 250 nm;

^1H -NMR (CDCl_3 , gegenüber 2a veränderte Signale): 15-H 5.45 dd, 17-H 6.60 s, 19-H 7.15 s, 21-H₂ 5.35 s, CH_3CO 2.15 s ppm.

Epothilon E (3b): Zu 10 mg 21-Acetoxyepothilon A (3a) in 0.5 ml Methanol gibt man 1 Tropfen konz. Ammoniaklösung, erwärmt 1 Stunde auf 40°C und dampft i. Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wird durch präparative DC aufgetrennt. Ausbeute 6mg, identisch mit einer authentischen Probe Epothilon E.

Versuch 4: 19-Methylepothilon A. (4b)

Eine Lösung von Epothilon A (15 mg, 30 µmol) in THF (1 ml) wurde bei -90 °C mit *n*-Butyllithium (100 µl, 160 µmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung färbte sich sofort goldorange. Nach 15 min Rühren bei -90 °C wurde die Reaktionslösung mit Methyljodid (100 µl, 1.6 mmol) versetzt. Die resultierende schwach grünlichgelbe Lösung wurde auf -30 °C erwärmt und mit pH = 7.0 Puffer (2 ml) gequenscht. Mit 0.1 N Salzsäure wurde die Emulsion auf pH 6 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% MeOH:CH₂Cl₂) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, MeOH:H₂O 65:35). Es wurden isoliert:

1. 2.5 mg (17%) 19-Methylepothilon A. R_f: 0.50 (10% MeOH:CH₂Cl₂); R_t: 11.70 min (RP 18, 250 x 4 mm, MeOH:H₂O 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 508 (M⁺), 420, 320; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, ausgewählte Signale): δ = 6.41 (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 9.0 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.15 (dd, J = 10.5 und 3.0 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.20 (qd, J = 6.8 und 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.04 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.8 Hz, 1H, H-12), 2.61 (s, 3H, H-21), 2.51 (dd, J = 14.4 und 10.5 Hz, 1H, H-2a), 2.38 (dd, J = 14.4 und 3.0 Hz, 1H, H-2b), 2.32 (s, 3H, H-27), 2.15 (ddd, J = 15.1, 3.8 und 3.0 Hz, 1H, H-14a), 2.01 (d, J = 1.5 Hz, 3H, H-26), 1.91 (dt, J = 15.1 und 8.8 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.10 (s, 3H, H-23), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

2. ca. 50% Epothilon A

Versuch 5: 19-Bromepothilon A. (4a)

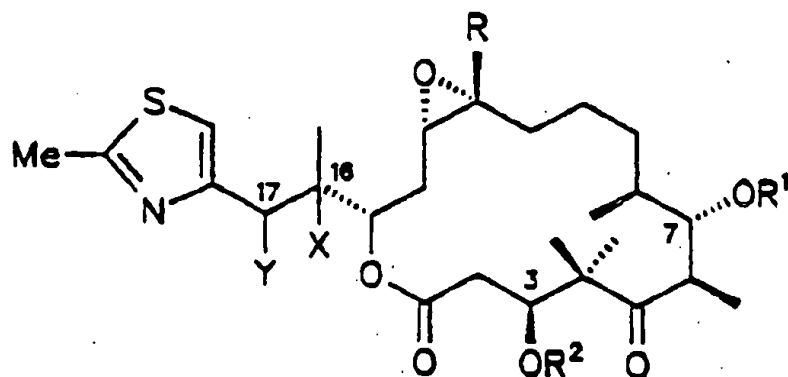
Eine Lösung von Epothilon A (25 mg, 50 µmol) in THF (2.5 ml) wurde bei -90 °C mit *n*-Butyllithium (160 µl, 225 µmol, 1.6 M in Hexan) versetzt. Die Lösung färbte sich sofort

g Idorang. Nach 15 min Rühren bei -90°C wurde N-Bromsuccinimid (27 mg, 150 μmol), gelöst in THF (0.5 ml), hinzugegeben. Die Lösung entfärbte sich langsam. Die nun schwach bräunliche Reaktionsmischung wurde auf -30°C erwärmt und mit 0.1 N Salzsäure (1 ml) auf pH 6.5 gebracht. Nach Sättigung mit festem NaCl wurde die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 x 5 ml) und Ethylacetat (5 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotavap entfernt. Die Reinigung erfolgte über PSC (1 x 200 x 200 mm, 10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$) und HPLC (RP 18, 250 x 16 mm, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 65:35). Es wurden isoliert:

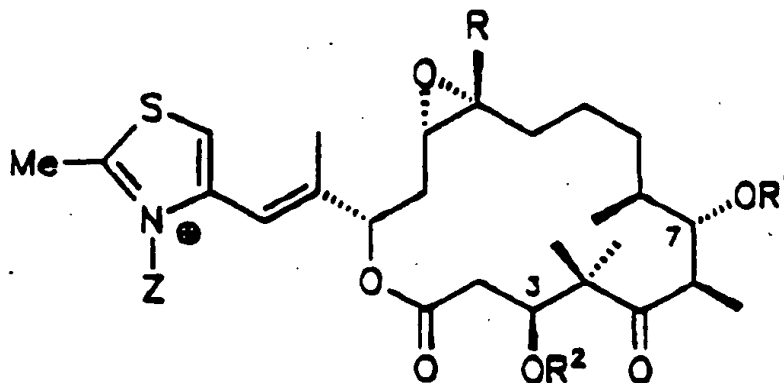
1. 2.6 mg (9%) 19-Bromepothilon A. R_f : 0.53 (10% $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$); R_t : 20.78 min (RP 18, 250 x 4 mm, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 65:35, 1 ml/min); MS: (m/z) = 574 und 572 (M^+), 556, 554, 468, 466, 386, 384, 341; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , ausgewählte Signale): δ = 6.43 (s, 1H, H-17), 5.46 (dd, J = 8.7 und 2.3 Hz, 1H, H-15), 4.13 (ddd, J = 9.4, 6.0 und 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, J = 8 und 4 Hz, 1H, H-7), 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H, OH), 3.22 (qd, J = 6.8 und 5.3 Hz, 1H, H-6), 3.05 (dt, J = 8.3 und 4.1 Hz, 1H, H-13), 2.91 (dt, J = 7.5 und 3.7 Hz, 1H, H-12), 2.66 (s, 3H, H-21), 2.55 (dd, J = 14.7 und 9.4 Hz, 1H, H-2a), 2.47 (dd, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-2b), 2.16 (d, J = 1.1 Hz, 3H, H-26), 2.14 (dt, J = 14.7 und 3.8 Hz, 1H, H-14a), 1.90 (dt, J = 15 und 8.3 Hz, 1H, H-14b), 1.34 (s, 3H, H-22), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-24), 1.11 (s, 3H, H-23), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H, H-25).

2. ca. 60% Epothilon A.

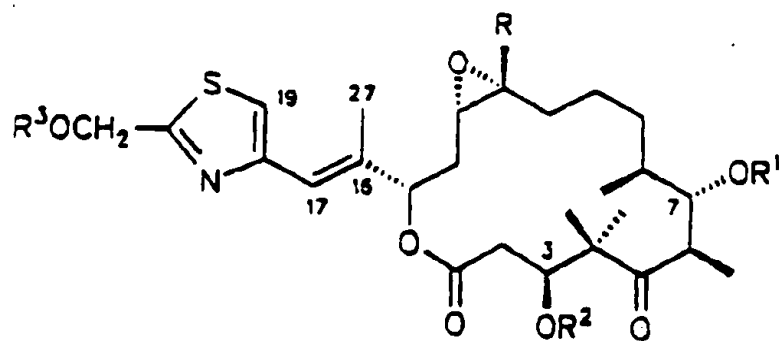
Synth sebeispiele 1a bis 5a



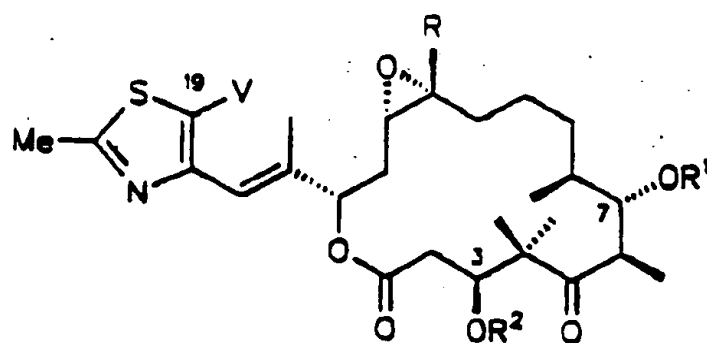
- 1a** $R^1, R^2 = H, X, Y = -O-$, $R = H$
b $R^1, R^2 = H, X = OH, Y = H$, $R = H$
c $R^1, R^2 = H, X = H, Y = H$, $R = H$



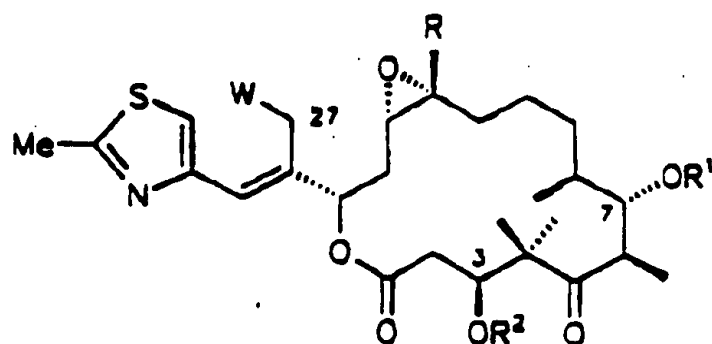
- 2a** $R^1, R^2 = H, Z = O^-$, $R = H$
b $R^1, R^2 = H, Z = OCH_3, BF_4^-$, $R = H$



- 3a $R^1, R^2 = H, R^3 = \text{Acetyl}, R = H$
 b $R^1, R^2, R^3 = H, R = H$



- 4a $R^1, R^2 = H, V = Br, R = H$
 b $V = CH_3, R^1, R^2 = H, R = H$



- 5a $R^1, R^2 = H, W = OH, R = H$

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von in 16,17-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man von 3,7-geschützten oder ungeschützten Epothilonen A oder B ausgeht und
 - a) diese an der 16,17-Doppelbindung hydriert oder
 - b) an der 16,17-Doppelbindung Halogen addiert oder
 - c) an der 16,17-Doppelbindung epoxidiert und gegebenenfalls das erhaltene Epoxid zum 16-Alkohol reduziert.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man bei
 - Methode (a) mit Diimin oder Wasserstoff und einem heterogenen oder homogenen Metallkatalysator hydriert oder
 - Methode (c) mit einer Persäure oder einem Dioxiran epoxidiert.

3. Verfahren zur Herstellung von 2,3-ungesättigten Epothilon-N-oxiden, bei dem man entweder
- (i) 3,7-g geschützt Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und basisch den 3-Substituenten zur 2,3-Doppelbindung eliminiert oder
 - (ii) 7-geschützte oder 7-ungeschützte Epothilone A oder B, die in 2,3-Stellung eine Doppelbindung aufweisen, auf an sich bekannte Weise in ein N-Oxid überführt und
- gegebenenfalls das erhaltene N-Oxid auf an sich bekannter Weise einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.
4. Verfahren zur Herstellung von Epothilon-N-oxiden, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in an sich bekannter Weise in ein N-Oxid überführt und das erhaltene N-Oxid gegebenenfalls einer O-Alkylierung unterwirft und ein O-Alkylierungsprodukt gewinnt.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die N-Oxidierung mit Persäure oder einem Dioxiran durchführt und für die fakultative O-Alkylierung elektrophile Alkyl-, Aryl- oder Heteroaryl-Reagenzien verwendet, insbesondere Methyljodid oder Trimethyloxoniumtetrafluorborat.
6. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein erhaltenes N-Oxid einer Katada-Reaktion unterwirft, insbesondere gemäß Houben-Weyl, Band E7b, Seite 646.
7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit einem aktivierten Carbonsäurederivat durchführt, insbesondere Carbonsäureanhydrid oder Carbonsäurechlorid.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Katada-Reaktion mit Acetanhydrid durchführt und die gewonnenen 21-Acetoxyepothilone gegebenenfalls in an sich bekannter Weise zu 21-Hydroxy-epothilonen A oder B spaltet (Epothilone E bzw. F).
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man die fakultative Spaltung hydrolytisch oder enzymatisch durchführt.
10. Verfahren zur Herstellung von in C19-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man 3,7-geschützte oder ungeschützte Epothilone A oder B in C19-Stellung metalliert und in an sich bekannter Weise mit elektrophilen Reagenzien als in C19-Stellung modifizierte alkyl-, aryl-, heteroaryl-, halogen-, sauerstoff- oder schwefelsubstituierte Epothilone abfängt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Butyllithium metalliert.
12. Verfahren zur Herstellung von in C27-Stellung modifizierten Epothilonen, bei dem man die Allylgruppierung (C17, C16 und C27) in an sich bekannter Weise an der C27-Methylgruppe durch ein Heteroatom substituiert.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß man die C27-Methylgruppe mit einem Bromatom substituiert, insbesondere mit Hilfe von N-Bromsuccinimid, und das erhaltene Bromid gegebenenfalls in eine C27-Hydroxy-Verbindung überführt.

- 14 -

14. Verbindungen, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/EP 93/01060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D493/04 //(C07D493/04, 313:00.303:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category: C: citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

A WO 93 10121 A (GBF) 27 May 1993
see claim 1
& DE 41 38 042 A (GBF) 27 May 1993
cited in the application

1

P, A K.C. NICOLAOU ET AL.: "Designed
epothilones: combinatorial synthesis,
tubulin assembly properties, and cytotoxic
action against taxol-resistant tumor cells"
ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION.,
vol. 36, no. 19, 1997, WEINHEIM DE,
pages 2097-2103, XP002070869
see table 1

1

☐ Further documents are used in the continuation of box C.

☒ Patent family members are cited in annex.

* Special categories of cited documents:

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "B" earlier document but published on or after the international filing date
- * "C" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "D" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "E" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "F" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underline the principle or theory underlying the invention
- * "G" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "H" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * "I" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 July 1998

Date of filing of the international search report

29/07/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patensaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Te. 31 651 000 00
Fax: (+31-70) 340-2010

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 98/01060

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A	27-05-1993
		AU 2943792 A	15-06-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

INTERNET : 16 ANMELDUNGEN
PCT/EP 98/01060

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D493/04 //(C07D493/04.313:00.303:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestumfang (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte oder nicht zum Mindestumfang gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bez. Anspruch Nr.
A	WO 93 10121 A (GBF) 27.Mai 1993 siehe Anspruch 1 & DE 41 38 042 A (GBF) 27.Mai 1993 in der Anmeldung erwähnt	1
P.A	K.C. NICOLAOU ET AL.: "Designed epothilones: combinatorial synthesis, tubulin assembly properties, and cytotoxic action against taxol-resistant tumor cells" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION., 8d. 36, Nr. 19, 1997, WEINHEIM DE, Seiten 2097-2103, XP002070869 siehe Tabelle 1	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentansprüche

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik enthält, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei zu belegen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbereich genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie auszuführen)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Selbstveröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht korrespondiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsgemäßer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsgemäßer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann offensichtlich ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abdrucks der internationalen Recherche

8. Juli 1998

Abdruckdatum des internationalen Recherchenberichts

29/07/1998

Name und Postadresse der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P. B. 5018 Patentreien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 400 NL
Fax (+31-70) 340-2018

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Anzeichen

PCT/EP 98/01060

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgliedern der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9310121 A	27-05-1993	DE 4138042 A	27-05-1993
		AU 2943792 A	15-06-1993

BU

Chemical Fragment Codes (M3):

01 A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q421
02 F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720
M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000;
H0011-R; P1150

002 018; P0839-R F41 D01 D63

003 018; P0635-R F70 D01

004 018; P0862 P0839 F41 F44 D01 D63

005 018; P1592-R F77 D01

006 018; H0317

007 018; H0124-R

008 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939

Ring Index Numbers: ; 00561; 00561

Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P

9/19/4

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012064218

WPI Acc No: 98-481129/199841

XRAM Acc No: C98-145634

Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation, metallation and electrophilic substitution

Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB)

Inventor: HOEFLE G; SEFKOW M

Number of Countries: 082 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9838192	A1	19980903	WO 98EP1060	A	19980225	C07D-493/04	199841 B
ZA 9801575	A	19981125	ZA 981575	A	19980225	C07D-000/00	199901

Priority Applications (No Type Date): DE 1007505 A 19970225

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9838192 A1 G 20

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

ZA 9801575 A 14

Abstract (Basic): WO 9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to:
(a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxid to the C16-alcohol. Also

claimed as : (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE
Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00;
C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482
H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331
M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903
M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199838

XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for epothilone(s)

Patent Assignee: WESSJOHANN L A (WESS-I)

Inventor: GABRIEL T; WESSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 19701758	A1	19980723	DE 1001758	A	19970120	C07C-069/66	199836 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
DE 19701758	A1		7			

Abstract (Basic): DE 19701758 A

2..li pn an dc ab pr

(WO 98/3 8192)
and DE 19707505.3

1/1 WPIL - (C) Derwent

PN - WO9838192 A1 19980903 DW1998-41 C07D-493/04 Ger 20p *

AP: 1998WO-EP01060 19980225

DSNW: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB
GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG
MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US
UZ VN YU ZW

DSRW: AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL
OA PT SD SE SZ UG ZW

- ZA9801575 A 19981125 DW1999-01 C07D-000/00 14p

AP: 1998ZA-0001575 19980225

- AU9867249 A 19980918 DW1999-08 C07D-493/04

FD: Based on WO9838192

AP: 1998AU-0067249 19980225

AN - 1998-481129 [41]

DC - B02

AB - WO9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to: (a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also claimed are: (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

- USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080. (Dwg. 0/0)

PR - 1997DE-1007505 19970225

Chemical Fragment Codes (M3):

01 A382 A542 A674 A675 A960 A970 C710 M411 M730 M903 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q421

02 F012 F130 J5 J521 L9 L942 M280 M320 M413 M510 M521 M530 M540 M720
M903 M904 N104 N111 N441 N480 N512 N513 N520 N521 Q110 Q120 Q130
Q140 Q254 Q261 Q262 9849-DZI01-K 9849-DZI01-P 00561

Polymer Indexing (PS):

<01>

001 018; G0033-R G0022 D01 D02 D51 D53 G0044-R G0033 D12 D10; H0000;
H0011-R; P1150

002 018; P0839-R F41 D01 D63

003 018; P0635-R F70 D01

004 018; P0862 P0839 F41 F44 D01 D63

005 018; P1592-R F77 D01

006 018; H0317

007 018; H0124-R

008 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6973 Q6939

Ring Index Numbers: ; 00561; 00561

Generic Compound Numbers: 9849-DZI01-K; 9849-DZI01-P

9/19/4

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

012064218

WPI Acc No: 98-481129/199841

XRAM Acc No: C98-145634

**Production of modified epothilone compounds - e.g. from epothilone A
or B by hydrogenation, halogenation, epoxidation, N-oxidation,
metallation and electrophilic substitution**

Patent Assignee: GES BIOTECHNOLOGISCHE FORSCHUNG MBH (GBFB)

Inventor: HOEFLE G; SEFKOW M

Number of Countries: 082 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat	No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9838192	A1	19980903	WO 98EP1060	A	19980225	C07D-493/04		199841 B
ZA 9801575	A	19981125	ZA 981575	A	19980225	C07D-000/00		199901

Priority Applications (No Type Date): DE 1007505 A 19970225

Patent Details:

Patent Kind Lan Pg Filing Notes Application Patent

WO 9838192 A1 G 20

**Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU
CZ DE DK EE ES FI GB GE GH GM GW HU ID IL IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR
LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM
TR TT UA UG US UZ VN YU ZW**

**Designated States (Regional): AT BE CH DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE
IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW**

ZA 9801575 A 14

Abstract (Basic): WO 9838192 A

Production of a C16,C17-modified epothilone (IA) comprises
subjecting a C3,C7-optionally protected epothilone A or B (IIA) to:
(a) hydrogenation of the 16,17-double bond; or (b) halogen addition at
the 16,17-double bond; or (c) epoxidation at the 16,17-double bond and
optional reduction of the resulting epoxide to the C16-alcohol. Also

claimed as : (A) the production of a 2,3-unsaturated epothilone N-oxide (IB) by: (i) N-oxidising a 3,7-protected epothilone A or B (IIB) in a known manner and eliminating the C3-substituent by base treatment; or (ii) N-oxidising a C7-optionally protected-2,3-unsaturated-epothilone A or B (IIC) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (B) the production of an epothilone N-oxide (IC) by N-oxidising (IIA) in a known manner and optionally O-alkylating the resulting N-oxide in a known manner; (C) the production of a C19-(alkyl, aryl, heteroaryl, halo, oxygen or sulphur)-substituted epothilone (ID) by metallating (IIA) at C19 and then reacting with an electrophile to introduce the C19 substituent; and (D) the production of a C27-hetero substituted epothilone (IE) by substituting the C27 methyl group by a heteroatom in a known manner.

USE - Epothilone A and B are known from e.g. DE4138042 and PCT/EP9605080.

Dwg.0/0

Title Terms: PRODUCE; MODIFIED; COMPOUND; HYDROGENATION; HALOGENATED; EPOXIDATION; N; OXIDATION; METALLATED; ELECTROPHILIC; SUBSTITUTE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-000/00; C07D-493/04

International Patent Class (Additional): C07D-303-00; C07D-313-00; C07D-493/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-A02

Chemical Fragment Codes (M2):

01 D015 D016 D030 D160 F012 F014 F710 H4 H402 H403 H404 H422 H481 H482
H8 J5 J522 L9 L942 M1 M126 M135 M210 M211 M240 M283 M313 M321 M331
M342 M343 M344 M373 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M720 M800 M903
M904 N164 9841-AQO01-K 9841-AQO01-P 40014

Ring Index Numbers: ; 40014

Generic Compound Numbers: 9841-AQO01-K; 9841-AQO01-P

9/19/5

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011997952

WPI Acc No: 98-414862/199836

XRAM Acc No: C98-125277

New beta-keto-alcohol derivatives - useful as intermediates for epothilone(s)

Patent Assignee: WESSJOHANN L A (WESS-I)

Inventor: GABRIEL T; WESSJOHANN L A

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 19701758	A1	19980723	DE 1001758	A	19970120	C07C-069/66	199836 B

Priority Applications (No Type Date): DE 1001758 A 19970120

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing Notes	Application	Patent
DE 19701758	A1		7			

Abstract (Basic): DE 19701758 A